

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592556

研究課題名(和文) 緑内障の視神経乳頭部における細胞・細胞外マトリックス構造のインターアクション

研究課題名(英文) Interaction of cell and extracellular matrix structure in the optic nerve head in glaucoma

研究代表者

福地 健郎 (FUKUCHI, Takeo)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：90240770

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：1.基礎研究：緑内障性視神経障害と細胞障害性サイトカインの一つであるTNF- $\alpha$ 、酸化ストレス関連酵素の前房水中濃度を緑内障と白内障症例と比較。緑内障の前房水中でのTNF- $\alpha$ 濃度の上昇、酸化ストレス関連酵素に関してはPOAG・NTGでは有意差はなかったが、落屑緑内障患者で有意な低下が認められた。  
2.臨床研究：SD-OCT及びSS-OCTを用いて、緑内障における視神経篩状板における篩状板孔の変化、傍乳頭網膜神経線維層にみられる網膜分離所見、篩状板および傍乳頭脈絡膜萎縮内の欠損所見、黄斑部周囲の網膜神経線維束等について観察し、視野などの機能的所見との関連について検証した。

研究成果の概要(英文)：The glaucomatous lamina cribrosa can be observed and measured using Spectral domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT). This technique is useful despite some methodological issues and limitations. It may be possible to detect alterations in the lamina cribrosa during the onset and progression of glaucomatous optic neuropathy. Furthermore, Swept source (SS)-OCT can detect the remained macular retinal nerve fiber bundles and their area by a combination with image enhancement software. In more advanced glaucomatous cases, SS-OCT may be more useful to detect or speculate the remained area of central visual field than SD-OCT.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・眼科学

キーワード：緑内障性視神経症 視神経乳頭・篩状板 光干渉断層計(OCT) 網膜神経線維層分離所見 酸化ストレス、サイトカイン 視野障害進行速度 視野障害の領域 Quality of Life (QOL)

### 1. 研究開始当初の背景

緑内障は我が国でも多くの中途失明者を来す重要な眼疾患の一つである。最近、本邦において緑内障の大規模な疫学調査が行われ(多治見スタディ,2005)、40歳以上の男女の約5%が緑内障に罹患しており、さらに正常眼圧緑内障(NTG)が約9割を占めるといふ欧米諸国とは大きく異なる結果となった。今までの緑内障の病態の根源であった眼圧上昇が、正常眼圧緑内障の原因としても成り立つのかどうかということも大きな疑問点として浮上した。本邦では、欧米人種と比較し、正常と思われる眼圧においても視神経乳頭部、視神経節状板、網膜神経節細胞のアポトーシスが引き起こされる可能性がある。

NTGでは、節状板はより脆弱で、視神経線維の崩壊像がより著明であるという報告(Yan,2000)や、細胞外マトリックス消化を促進する酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の発現や、細胞死を促進するサイトカインである tumor necrosis factor (TNF-)の発現がより亢進しているという報告がある。さらに、視神経乳頭部におけるプロテオグリカンに対する自己抗体、網膜における自己免疫機構の関与についての報告もみられる。高眼圧緑内障に加えて、NTGは、様々な視神経障害を助長・修飾する因子が関わっている可能性を強く疑わせる。現在までにさまざまな緑内障における研究がなされているが、まだ緑内障発症のトリガーとなる原因は不明のままである。

酸化ストレスと緑内障との関係においても、眼圧上昇モデルラットでは活性酸素の産生が上昇することがわかっている。臨床報告では開放隅角緑内障患者の血液中では過酸化脂質であるマロンジアルデヒド値が高いこと、前房水中での活性酸素や抗酸化酵素の値が老人性白内障患者の値よりも高いことが報告されている。また、我々はこれまでの研究で、非緑内障眼における酸化ストレス状態を報告しており、このデータをもとにしてさらに酸化ストレス増強モデルにおける視神経障害を調べ比較する。これにより、緑内障の病態における酸化ストレスの関与が証明できる可能性がある。緑内障の中でもNTGのように眼圧以外の諸因子の影響の割合が高いと考えられる病型における、酸化ストレス関与の証明が新たな治療方法への扉になるであろう。

現在までの報告では、緑内障の最大のリスクファクターは眼圧上昇であり、眼圧上昇による機械的な障害の結果として、視神経乳頭部の限局した虚血、順行性の逆行性軸索流の障害や、網膜神経節細胞のアポトーシスなどさまざまな病態が解明しつつある。緑内障における視神経乳頭部、さらには視神経節状板の変化が、緑内障発症のトリガーになっていることは疑う余地はないと思われる(Quigley,1983)。またこの変化を引き起こすトリガーになるのは眼圧上昇であることも

疑う余地はない。一方でNTGにおいては、眼圧が正常範囲内に留まるにも関わらず視神経に障害が起こるメカニズムについては未だ多くが不明瞭である。

### 2. 研究の目的

(1) 基礎研究によるアプローチ： 緑内障性視神経障害における眼圧上昇以外の因子として、サイトカイン・増殖因子の動態(TNF-、VEGFなど) 酸化ストレスの2項目に着目し、これらと緑内障病態との関わりを解析する。 視神経乳頭での軸索流における細胞小器官(ミトコンドリア、ゴルジ装置、小胞体など)の動態を免疫組織化学的手法による解析と、三次元的構造変化解析を高分解能走査型電子顕微鏡で解析を行うことにより、緑内障性視神経症におけるこれらの形態学的変化を捉える。

(2) 臨床研究によるアプローチ： 光干渉断層装置(OCT)によって臨床的に視神経乳頭部、特に節状板を観察し、1) 緑内障による変化を検出、2) 他の視神経疾患と鑑別、3) 視野障害検出以前の緑内障診断、4) 進行に伴う変化、眼圧下降に伴う変化、について定性・定量的に検討する。 長期間経過観察した広義・原発開放隅角緑内障(POAG、NTG)症例について、1) 視野障害進行速度と経過眼圧値の関係、関連する諸因子に関する検討、2) 視野の領域(クラスト)毎の進行判定の方法について検討、3) クラスト別の生活の質(QOL)・視覚の質(QOV)への影響を検討、4) 矯正視力と強く相関する視野の測定点を同定し、視力低下を生ずる可能性のある視野欠損パターンを検出する。

### 3. 研究の方法

(1) 基礎研究によるアプローチ(細胞生物学的・分子生物学的研究)

緑内障患者の前房水酸化ストレス状態・サイトカイン濃度の測定

緑内障患者および正常ボランティアの前房水を採取した。緑内障患者群は、狭義の原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、落屑緑内障、狭義の閉塞隅角緑内障とし、対照コントロールは年齢をマッチさせた加齢性白内障患者である。

1) 前房水中の酸化ストレス状態の評価として抗酸化酵素活性を行った。抗酸化酵素は、super oxide dismutase (SOD)、catalase (CAT)の二項目を測定する。

2) 前房水中のTNF-、VEGF濃度測定をELISA法にて行う。

実験的眼圧上昇による活性酸素、サイトカインの動態。Invitroモデルとして、ラットの網膜神経節細胞、網膜ミュラー細胞、視神経乳頭アストロサイトの培養細胞を用いる。圧チェンバー内で培養細胞に加圧負荷をかけ、それぞれにおけるSOD、CAT、TNF-、VEGFの濃度測定を行う。加圧負荷によるそれぞれの細胞の動態、酸化ストレスやサイトカ

インが生じているか否かを明らかにする。さらに、ラットの網膜神経節細胞、網膜ミュラー細胞、視神経乳頭アストロサイトの培養細胞に過酸化水素、TNF- $\alpha$ 、VEGF を直接投与することによりストレス状態を負荷し、実態顕微鏡下で形態変化を観察すると共に、分子生物学的に細胞におこる緑内障性変化の発現を検討する。

視神経乳頭での軸索流における細胞小器官(ミトコンドリア、ゴルジ装置、小胞体など)の動態を免疫組織化学的手法による解析と、三次元的構造変化解析を高分解能走査型電子顕微鏡で解析を行うことにより、緑内障性視神経症におけるこれらの形態学的変化を捉える。

#### (2) 臨床研究によるアプローチ(臨床研究)

光干渉断層装置(OCT)による視神経乳頭部および黄斑部網膜の観察

1) SD-OCT (3D-OCT/Choroidal mode、トプコン社)によって、視神経乳頭部を撮影、記録する。篩状板の横断面について、篩状板孔を確認。すでに開発済の画像処理ソフトを用いて孔面積、孔・結合組織面積比を算出する。1眼について篩状板表層・中層・深層の3断面で計測した。緑内障眼と、対照コントロール眼の比較、緑内障と他の視神経(萎縮性)疾患と比較: 視神経炎後視神経萎縮、前部虚血性視神経症、下垂体腫瘍、視神経低形成などの視神経乳頭を観察し、篩状板形態によって緑内障と他の視神経症との鑑別が可能か否かを検討、緑内障眼について視野障害が進行中の症例と非進行症例の違いについて観察、篩状板サインによって進行傾向の有無が判定可能か否かについて検証、緑内障眼濾過手術後の経時的変化を観察、眼圧下降に伴う変化について観察し、進行停止もしくは減速のメカニズムについて検討した。

2) SS-OCT (DRI-OCT 1、トプコン社)を用いて正常眼および広義・原発開放隅角緑内障の視神経乳頭、黄斑部 6×6 mm の3次元画像を取得した。視神経篩状板の欠損を検出、内境界膜に対して平坦化処理を行い、網膜神経線維束の走行を en face 画像で検出した。その結果を SD-OCT による黄斑部解析結果、ハンフリー視野 10-2 および 24/30-2 の結果と比較した。

長期経過観察された原発開放隅角緑内障における視野障害進行様式の検証と予後予測、QOL/QOV との関連

1) ハンフリー視野 30-2 の結果に基づいて、5年以上の経過観察症例について進行の速度、進行形式、進行の速度に関わる因子に関して検討を行った。進行の速度としては mean deviation slope および上半視野・下半視野別の total deviation slope を用いた。さらに進行の速い群、遅い群に分け、経過中の平均眼圧値、平均眼圧下降率、最高眼圧値、最低眼圧値などについて比較した。また性別、年齢、観察開始時視野障害の程度などとの関

連について検証した。

2) 視野を領域(クラスター)別のトレンド解析による進行判定を行った。クラスターは既報にしたがって 10 クラスターに分類し、それぞれの total deviation slope を算出した。

3) QOL/QOV のスコア化には VFQ-25 日本語版を用いた。視野の良好眼、悪化眼別に視野のクラスターと VFQ-25 の各項目(下位尺度)との相関を調べ、それぞれの QOL/QOV に強く関連する視野の領域を検出した。

4) 緑内障の矯正視力とハンフリー視野の中心窩閾値の相関について検討した。さらに中心窩閾値とハンフリー視野 10-2 の各測定点の感度閾値との相関を検討した。その結果に基づいて 10-2 の測定点のクラスター分類を提案した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 基礎研究によるアプローチ

緑内障性視神経障害と細胞障害性サイトカインの一つである TNF- $\alpha$ 、酸化ストレスの2項目に関して緑内障から前房水を採取し、年齢をマッチングした白内障症例の前房水と比較した。高眼圧を伴う落屑緑内障では TNF- $\alpha$  の濃度が有意に高く、緑内障による視神経障害の病態に関わっている可能性が考えられた。

##### (2) 臨床研究によるアプローチ

光干渉断層装置(OCT)による緑内障の視神経乳頭部、特に篩状板を観察

スペクトラルドメイン(SD)OCT を用いて生態眼で緑内障の篩状板の変化を定性的、定量的に評価した。緑内障の篩状板は疾患の進行に伴って著明な変化がみられ、特に篩状板孔の拡大が顕著であった。狭義・原発開放隅角緑内障(POAG)と正常眼圧緑内障(NTG)を比較すると、NTG 眼で篩状板孔が有意に拡大していた。OCT による視神経乳頭の観察は可能になった物の不完全で、全景を捉えることはできない、篩状板孔の定量に際して明確に孔部と周囲の結合組織部を分離できていない、OCT 光が深部まで到達していない、などの問題点があることが明らかとなった(図1、表1)。

図1

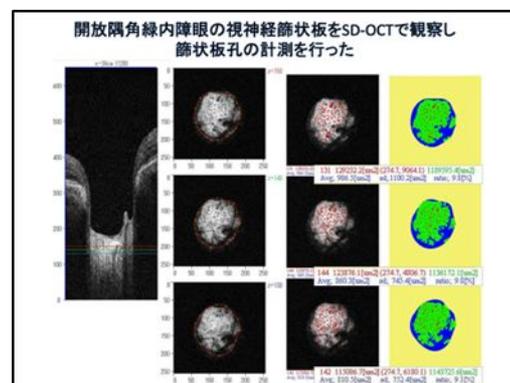


表 1

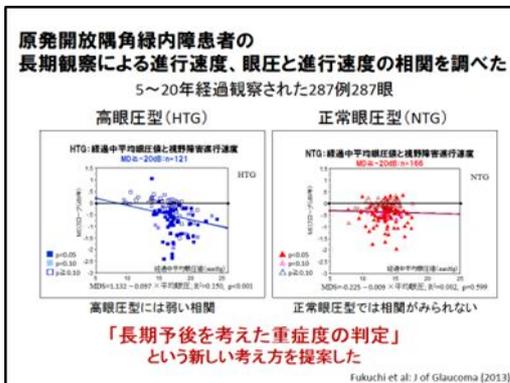
	孔面積(μm <sup>2</sup> )	p=	孔面積比(%)	p=
OAG (n=30)	901.6±44.0		10.3±0.76	
表層(0 μm)	909.8±55.0		10.6±0.83	
中間層(-35 μm)	900.7±57.6	0.5183 <sup>#1</sup>	10.3±0.91	0.3369 <sup>#1</sup>
深層(-70 μm)	886.1±59.3	0.0384 <sup>#1</sup>	10.0±0.78	0.0470 <sup>#1</sup>
HTG (n=17)	885.9±44.4	0.0161 <sup>#2</sup>	10.3±0.87	0.9167 <sup>#2</sup>
NTG (n=13)	922.1±35.4		10.4±0.61	

#1:対応のあるt検定、#2:対応のないt検定

広義・原発開放隅角緑内障の視野障害の進行速度と経過眼圧値の検討

5年以上の長期に観察された広義・原発開放隅角緑内障患者を対象として、1) 視野障害の進行速度、2) 視野のクラス別進行判定、を行った。その結果、POAG と NTG では POAG で進行が速やかでより予後が悪いこと、NTG では上半視野に対して下半視野の障害進行が速やかなことが明らかとなった。また、クラス別に視野障害の進行を判定すると5年以上の観察で90%以上の症例でいずれかの領域の視野障害が進行すること、クラス別の判定は全体よりも高い感度で、個別点よりもより高い特異度で視野障害の進行を判定できる可能性について示した。POAGのうちでも高眼圧型(高眼圧型原発開放隅角緑内障、HTG)では経過眼圧値と視野障害進行速度が相関し、眼圧が低下するほど視野障害の進行速度が低下することを示した。したがって、HTGは眼圧絶対値を視標とした治療に向いており、ある程度の汎用化が可能であると考えられる。それに対してNTGでは、視野障害進行速度は眼圧変動との関連が疑われたものの、経過眼圧値や眼圧下降率とは必ずしも平行ではなかった(図2)。さらにNTGは一般的には進行が緩やかである一方で、低い眼圧値に調整されても進行の速やかな症例がみられるなど、症例毎にきわめて大きい。つまり、NTGは治療と管理に関してより個別化の必要であることが明らかになった。

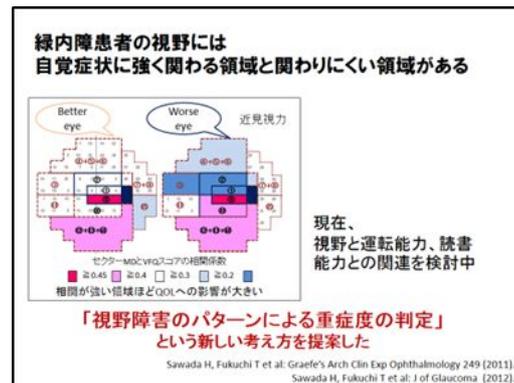
図 2



視野障害の程度、領域と QOL/QOV の関連  
緑内障における視野障害の進行に伴う QOL・QOV の関連を検討するために、アンケート調査 VFQ-25 日本語版を緑内障患者に行い、視野障害の程度 (MD 値、VFI 値) さらに視野障害の領域と VFQ スコアの相関や閾値を検討した。総合得点とセクター MD の相関をみると、better eye, worse eye いずれのそれぞれのセクターも VFQ-25 スコアと統計学的に有意に相関している。しかし、個別にみると相関の強いセクターと弱いセクターがあることがわかる (図 3)。一般に worse eye よりも better eye で相関が強かった worse eye の上半視野に相当するセクターは概して相関が弱かった。さらに遠見、近見は類似し、better eye, worse eye とともに中心直下のセクター 6、下方周辺セクター 9 で最も相関が強かった。運転は他の下位尺度と大きく異なり、better eye の上半視野のセクターにおいても相関が強かった。Better eye, worse eye のセクター 6、9 で相関が強い事は他の下位尺度と同様で、worse eye の上半視野では相関が弱いのも同様であった。

結果として、やはり障害されている視野のセクターによって自覚症状が異なる可能性があることが明らかとなった。したがって、視野障害の程度とパターン、特に視野障害の生じているセクターによって自覚症状における重症度を判定できる可能性がある。これは、従来の視野のインデックスよりも自覚症状、QOL に密接に関わる治療戦略のために重要な考え方である。

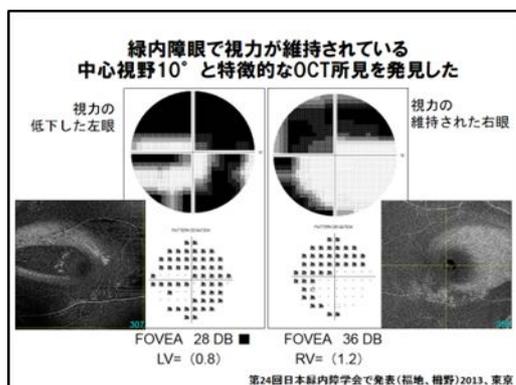
図 3



矯正視力と関連する視野の領域、眼底の領域の特定

静的視野検査と光干渉断層計 (OCT) を組み合わせることによってより精度の高い緑内障の管理が可能となっている。中心 10° 内の視野検査と結果と Swept source (SS)-OCT による黄斑部の観察を組み合わせることによって視力の維持されている緑内障と視力が低下する危険性の高い視野障害パターンと眼底の網膜神経線維束の障害および残存するパターンを発見した (図 4)。

図 4



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 15 件)

Sawada H, Yoshino T, Fukuchi T, Abe H, Assessment of the Vision-specific Quality of Life Using Clustered Visual Field in Glaucoma Patients, J Glaucoma, 査読有、23 (2):81-7, 2014

doi: 10.1097/IJG.0b013e318265bbdc.

Fukuchi T, Yoshino T, Sawada H, Seki M, Togano T, Tanaka T, Ueda J, Abe H. The relationship between the mean deviation slope and follow-up intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. J Glaucoma 査読有、22(9) : 689-697, 2013

doi: 10.1097/IJG.0b013e318264b779.

Yoshino T, Fukuchi T, Togano T, Seki M, Ikegaki H, Abe H. Eyelid and eyelash changes due to prostaglandin analog therapy in unilateral treatment cases. Jpn J Ophthalmol 査読有、57(2):172-178, 2013

doi: 10.1007/s10384-012-0199-3.

Ishii M, Seki M, Harigai R, Abe H, Fukuchi T. Reading performance in patients with glaucoma evaluated using the MNREAD charts, Jpn J Ophthalmol, 査読有、57(5) : 471-474, 2013

doi: 10.1007/s10384-013-0259-3.

Shi D, Funayama T, Mashima Y, Takano Y, Shimizu A, Yamamoto K, Mengkegale M, Miyazawa A, Yasuda N, Fukuchi T, Abe H, Ideta H, Nishida K, Nakazawa T, Richards JE, Fuse N. Association of HK2 and NCK2 with Normal Tension Glaucoma in the Japanese Population. PLOS ONE. 査読有、8(1) : 1-11, 2013

doi: 10.1371/journal.pone.0054115.

Takano Y, Shi D, Shimizu A, Funayama T, Mashima Y, Yasuda N, Fukuchi T, Abe H, Ideta H, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y,

Nishida K, Nakazawa T, Fuse N. Association of Toll-like Receptor 4 Gene Polymorphisms in Japanese Subjects With Primary Open-Angle, Normal-Tension, and Exfoliation Glaucoma. American Journal of Ophthalmology, 査読有、154(5):825-832, 2013

doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.050.

Kato T, Meguro A, Nomura E, Uemoto R, Nomura N, Ota M, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, Higashide T, Sugiyama K, Kanamoto T, Kiuchi Y, Iwase A, Chin S, Ohno S, Inoko H, Mizuki N.

Association study of genetic variants on chromosome 7q31 with susceptibility to normal tension glaucoma in a Japanese population. Eye 査読有、27 : 1-5, 2013

doi: 10.1038/eye.2013.123.

Yoshino H, Seki M, Ueda J, Yoshino T, Fukuchi T, Abe H. Fibrin membrane pupillary-block glaucoma after uneventful cataract surgery treated with intracameral tissue plasminogen activator: a case report, BMC Ophthalmology, 査読有、20;12:3, 2012

doi: 10.1186/1471-2415-12-3.

Seki M, Fukuchi T, Ueda J, Suda K, Nakatsue T, Tanaka Y, Togano T, Yamamoto S, Hara H, Abe H, Nanophthalmos: quantitative analysis of anterior chamber angle configuration before and after cataract surgery, Br J Ophthalmol, 査読有、96(8) : 1108-1116, 2012

doi:10.1136/bjophthalmol-2012-301496

Takano Y, Shi D, Shimizu A, Funayama T, Mashima Y, Yasuda N, Fukuchi T, Abe H, Ideta H, Zheng X, Shiraishi A, Ohashi Y, Nishida K, Nakazawa T, Fuse N. Association of Toll-like receptor 4 gene polymorphisms in Japanese subjects with primary open-angle, normal-tension, and exfoliation glaucoma, Am J Ophthalmol, 査読有、154(5) : 825-832, 2012

doi: 10.1016/j.ajo.2012.03.050.

Fukuchi T, Ueda J, Nakatsue T, Suda K, Hara H, Abe H. Trabeculotomy combined with phacoemulsification, intraocular lens implantation and sinusotomy for exfoliation glaucoma, Jpn J Ophthalmol, 査読有、55 : 205-212, 2011

doi: 10.1007/s10384-011-0024-4.

Lu J, Nozumi M, Takeuchi K, Abe H, Igarashi M. , Expression and function of neuronal growth-associated proteins (nGAPs) in PC12 cells. Neuroscience

Research, 査読有、70 : 85-90, 2011  
doi: 10.1016/j.neures.2011.01.006.  
Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Evaluation of the relationship between quality of vision and the visual function index in Japanese glaucoma patients, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 査読有、249 : 1721-1727, 2011  
doi: 10.1007/s00417-011-1779-5.  
Sawada H, Fukuchi T, Abe H. Evaluation of the relationship between quality of vision and visual function in Japanese glaucoma patients, 査読有、Clinical Ophthalmology, 5 : 259-267, 2011  
doi: 10.2147/OPHTH.S16989.  
Yasumura R, Meguro A, Ota M, Nomura E, Uemoto R, Kashiwagi K, Mabuchi F, Iijima H, Kawase K, Yamamoto T, Nakamura M, Negi A, Sagara T, Nishida T, Inatani M, Tanihara H, Aihara M, Araie M, Fukuchi T, Abe H, et al. Investigation of the association between SLC1A3 gene polymorphisms and normal tension glaucoma, 査読有、Molecular Vision, 17 : 792-796, 2011  
<http://www.molvis.org/molvis/v17/a89/>

〔学会発表〕(計5件)

福地健郎、国松志保、宇田川さち子、大久保真司、岩瀬愛子、小野浩、青木由紀、中澤徹、杉山和久、新家真「ドライビングシミュレータでの信号・標識見落としと後期緑内障視野の関連」  
第67回日本臨床眼科学会、2013.10.31-11.3、横浜  
福地健郎、榎野哲哉、坂上悠太、五十嵐遼子、芳野高子、上田潤、本間友里恵、宮本大輝「Swept-source OCTによる緑内障の黄斑部網膜神経線維走行の観察」  
第24回日本緑内障学会、2013.9.21-23、東京  
Fukuchi T, Togano T, Sakaue Y, Yoshino T, Igarashi R, Ueda J. "The Relationship between the Mean Deviation (MD) Slope and Follow-up Intraocular Pressure (IOP) Reduction ratio in Treated Open-angle Glaucoma Patients" 5th World Glaucoma Congress, July 17-20, 2013, カナダ、バンクーバー  
Fukuchi T, Seki M, Ueda J, Togano T, Tanaka T, Yoshino T, Abe H. "Observation and Morphometry of the Glaucomatous Lamina Cribrosa Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT)." World Glaucoma Congress, June 29-July 2, 2011, フランス、パリ  
福地健郎、芳野高子、関正明、榎野哲哉、田中隆之、上田潤、阿部春樹、澤田英子「原発開放隅角緑内障における進行速度別ク

ラスト別トレンド解析による視野障害進行判定」  
第115回日本眼科学会総会、2011.5.12-15、東京

〔図書〕(計1件)

Fukuchi T, Yoshino T, Seki M, Togano T, Sawada H, Abe H. Clustered Trend-Type Analysis to Detect Progression of Visual Field Defects in Patients with Open Angle Glaucoma, Glaucoma-Current Clinical and Research Aspects, Chapter.7 : 109-126, 2011

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

福地 健郎 (FUKUCHI Takeo)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：90240770

(2) 研究分担者

榎野 哲哉 (TOGANO Tetsuya)  
新潟大学・医歯学系・助教  
研究者番号：70568550